

## Artículo original

## Ensayo quirúrgico aleatorio controlado de dos procedimientos para *hallux valgus*: fracaso en el reclutamiento

DeGroot H,\* Centeno-Arnuelo E\*\*

Newton Wellesley Hospital

**RESUMEN.** *Antecedentes:* Los ensayos quirúrgicos aleatorizados controlados (EQAC) son la mejor manera de validar los nuevos tratamientos quirúrgicos; sin embargo, comprenden una fracción muy pequeña de los artículos publicados en la literatura. Una de las razones de la falta de éxito es el hecho de no reclutar un número adecuado de pacientes. *Métodos:* Se presentan los resultados de 14 meses de reclutamiento de un EQAC que compara dos procedimientos quirúrgicos para el tratamiento del *hallux valgus* doloroso. El estudio es no ciego, de no inferioridad y paralelo con una meta de inclusión de 100 sujetos en 24 meses. *Resultados:* En los primeros 14 meses de reclutamiento, 94 pacientes fueron evaluados para su elegibilidad, de los cuales 54 fueron excluidos y 40 cumplían con criterios según protocolo. De estos 40, 13 fueron incluidos en el proceso de aleatorización pero sólo 11 fueron sometidos a los procedimientos quirúrgicos, ya que dos se rehusaron a dicho proceso el día de la cirugía. De los 27 pacientes elegibles restantes, en 22 no hubo más contacto después de completar la evaluación de elegibilidad y siete se negaron al procedimiento aleatorio. Los resultados indican que el estudio no recluta un número suficiente de sujetos. *Conclusiones:* Los datos muestran que los investigadores que planean realizar un EQAC deben ser conscientes de la gran cantidad de esfuerzo y recursos financieros necesarios para alcanzar las metas de reclutamiento de pacientes.

**Palabras clave:** ensayos quirúrgicos aleatorizados controlados, *hallux valgus*, cirugía mínima invasiva, reclutamiento, fracaso.

**ABSTRACT.** *Background:* Randomized controlled surgical trials (RCST) are the optimal way to validate new surgical treatments, yet RCSTs comprise a very small fraction of published articles in the surgical literature. One of most frequent reasons for lack of success in RCSTs is the failure to recruit an adequate number of patients. *Methods:* We report the results of 14 months of recruitment for an RCST comparing two different surgical procedures for the treatment of painful *hallux valgus*. The study is an open-label non-inferiority parallel trial, with an accrual goal of 100 subjects in 24 months. *Results:* In the first 14 months of recruitment, 94 patients were assessed for eligibility, of which 54 were excluded and 40 were protocol-eligible. Of these 40 only 13 enrolled in the trial. Eleven patients were randomized and treated according to the protocol, the other two withdrew prior to randomization. Of the 27 eligible patients who did not enroll and the 2 eligible patients who withdrew prior to ramdomization, 22 declined to participate in the study and 7 elected to have surgical treatment but refused randomization. *Conclusions:* The data show that investigators planning RCST's in surgery should be aware of the large amount of effort and significant financial resources needed to achieve patient recruitment goals.

**Key words:** randomized controlled surgical trials, *hallux valgus*, minimal invasive surgery, recruitment, failure.

### Nivel de evidencia: IV

\* Instructor, Tufts University Medical School, Clinical Associate Professor, University of Massachusetts Medical School, Staff Orthopaedic Surgeon, Newton Wellesley Hospital.

\*\* Fellow, Department of Orthopaedic Surgery, Newton Wellesley Hospital.

Dirección para correspondencia:

Henry DeGroot M.D.

Newton Wellesley Hospital

2000 Washington St, Suite 544 Newton, MA 02462 USA

Tel: 617 796 9922, fax: 617 792 9923

E-mail: degrootoffice@gmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actaortopedia>

## Introducción

El *hallux valgus* es un trastorno frecuente e incapacitante que comúnmente se trata con cirugía; sin embargo, hay muy pocos datos de calidad que permitan a los cirujanos y pacientes tomar decisiones informadas sobre la efectividad y seguridad de los procedimientos. Se estima que más de 200,000 cirugías de *hallux valgus* se realizan cada año en los Estados Unidos.<sup>1</sup> Se han descrito más de 100 procedimientos para la corrección del *hallux valgus*.<sup>2</sup> Sigue siendo considerable la controversia sobre cuál es la mejor técnica.

Recientemente se han descrito técnicas mínimamente invasivas para la corrección del *hallux valgus*.<sup>3,4,5</sup> Estas técnicas enfatizan una menor exposición quirúrgica traumática y disección limitada de los tejidos blandos. Se ha propuesto que los procedimientos mínimamente invasivos dan lugar a menos dolor, disminución de la inflamación, a tiempos de recuperación más cortos y más rápido retorno a las actividades de soporte de peso completo. No todos los informes han sido positivos, y algunos autores reportan un mayor número de complicaciones, incluyendo la pérdida de la corrección y la mala posición de la osteotomía.<sup>6</sup>

Los ensayos quirúrgicos aleatorizados controlados EQAC se consideran el mejor método para evaluar la eficacia de las terapias quirúrgicas. A pesar de esto, sólo 3.4% de los artículos publicados en la literatura quirúrgica son EQAC, y sólo la mitad de éstos son una comparación directa de dos o más tratamientos quirúrgicos.<sup>7</sup> El diseño, el financiamiento, la ejecución y la finalización de un EQAC pueden ser muy difíciles. La incapacidad para reclutar un número suficiente de sujetos puede ser el mayor de estos retos.<sup>8</sup> Más de dos tercios de los grandes ensayos aleatorizados nunca llegan a su objetivo original de reclutamiento.<sup>9</sup>

Esta revisión presenta los resultados del reclutamiento de un EQAC de dos procedimientos para el tratamiento del *hallux valgus* con una meta de inclusión de 100 sujetos en 24 meses. Los resultados indican que el estudio podría no reclutar un número suficiente de sujetos. Describimos las posibles causas del fracaso en el reclutamiento y se examinan algunos métodos para evitar este fracaso en futuros EQAC.

## Material y métodos

El ensayo se titula «Estudio prospectivo de cirugía mínimamente invasiva frente a la cirugía estándar de corrección de *hallux valgus*». El estudio se registró en el Instituto Nacional de Salud y fue aprobado por la junta de revisión institucional del autor. Todos los participantes en el estudio dieron su consentimiento informado.

El estudio es no ciego, de no inferioridad y paralelo con una meta de inclusión de 100 sujetos en 24 meses. La participación fue voluntaria y no se ofreció compensación a los participantes. El reclutamiento se inició en Septiembre de 2012 y fue ampliamente difundido a los pacientes y médicos a través de anuncios pagados en periódicos, en sitios web de noticias, en espacios de anuncios gratis por Internet, en carteleras de lugares públicos, así como a través de volantes y folletos impresos que fueron colocados en lugares públicos de todo el área de estudio. Se enviaron cartas a médicos en el área de captación de la zona de estudio y se tuvo a disposición un sitio web dirigido a pacientes participantes.

### Análisis de poder

Se realizó un análisis de poder usando G\*Power 3.0.10 (Departamento de Psicología Experimental de Heinrich-Heine-University 40225 Düsseldorf Alemania - <http://www.psych.uni-duesseldorf.de/aap/projects/gpower/>). El poder fue calculado para las diferencias de dos medias independientes (dos grupos). Se estimó la magnitud del efecto estimado de la población ( $d$ ) de 0.65, una probabilidad de error alfa (importancia) de 0.05, y la potencia requerida (1-beta) de 0.80; el tamaño requerido de la muestra total sería 78 (dos grupos de 39). Utilizamos la prueba bilateral o de dos colas, ya que no podemos asumir que las diferencias en el efecto del tratamiento en los dos grupos estarán en una sola dirección, es decir, se ha supuesto que el efecto del tratamiento puede o bien ser menor o mayor en el grupo de cirugía convencional que en el grupo de cirugía mínimamente invasiva. En la figura 1 se observa el análisis de la potencia de dos colas.

Considerando el mismo nivel de importancia y el efecto de la población estimada, podemos examinar el efecto del tamaño de las muestras en la potencia del estudio. En la fi-

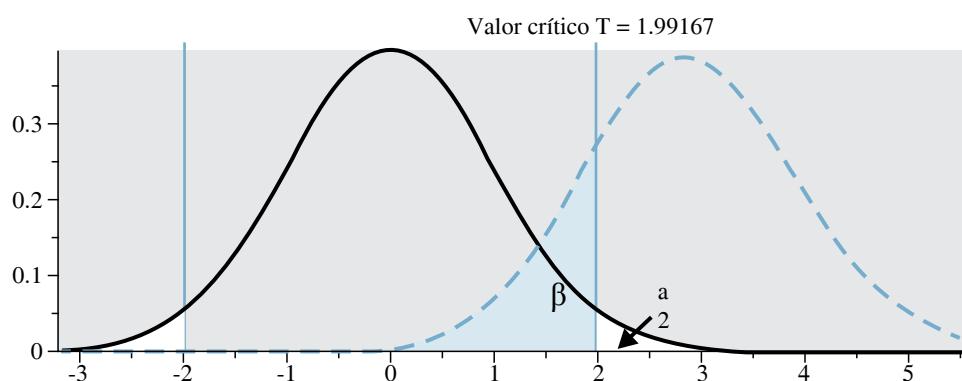


Figura 1.

Distribución de probabilidad de dos colas para la diferencia entre dos medias independientes (1-β error de probabilidad = 0.80).

gura 2 observamos que un tamaño de muestra total de 60 sujetos sigue siendo adecuado para una potencia de 70%.

Nuestra meta es incluir a 100 pacientes en el ensayo. Se utilizó la prueba de Mann-Whitney para examinar la diferencia entre los dos grupos (muestras independientes).

### Determinación de elegibilidad

Los pacientes evaluados para la inclusión en el estudio fueron entrevistados y examinados por el investigador principal. La elegibilidad se determinó de acuerdo con el protocolo del estudio (*Tabla 1*). Se utilizaron radiografías con soporte de peso para medir el ángulo metatarso falángico del hallux y el ángulo intermetatarsal utilizando herramientas radiográficas digitales (Fujifilm Medical Systems, Stamford, CT).

Los pacientes asignados aleatoriamente al procedimiento «mínimamente invasivo» se trataron mediante una osteotomía transversal mínimamente invasiva del metatarsiano del hallux, que fue estabilizada con un pin longitudinal según técnica de Bosch y Giannini.<sup>10,11,12</sup> Los pacientes asignados aleatoriamente al «procedimiento estándar» fueron tratados con una osteotomía metatarsiana distal del hallux tipo Che-

vron con fijación interna,<sup>13</sup> combinada con una liberación de tejido blando distal (*Figuras 3 y 4*). Se llevaron a cabo otros procedimientos, tales como la corrección de dedo en martillo, la cual se indicó durante la cirugía. El tratamiento postoperatorio fue idéntico para todos los pacientes e incluía restricción de apoyo a la marcha. Los pacientes utilizaron zapato tipo Darco (Darco International Huntington, WV USA) con soporte de peso a nivel de talón durante seis semanas.

El estudio fue diseñado para tener una carga mínima de tiempo y sin costo para los pacientes. Se pidió a los pacientes incluidos en el estudio completar un cuestionario de 15 pregunta antes de la cirugía, luego a los tres meses y un año después de la cirugía. Completar el cuestionario tiene un tiempo estimado de 5 a 10 minutos. Además, se les realizaron radiografías del pie con soporte de peso antes de la cirugía y 12 semanas después de la cirugía.

### Fuente del financiamiento

Un presupuesto modesto para el estudio se obtuvo de la comisión educativa de la institución del autor. Aproximadamente una quinta parte se destinó a gastos del proceso de re-

Prueba T - Promedios: diferencia entre dos promedios independientes (dos muestras)  
Cola (s) = dos, proporción de asignación ( $N_2/N_1$ ) = 1,  $\alpha$  probabilidad de error = 0.05, efecto del tamaño  $d = 0.65$

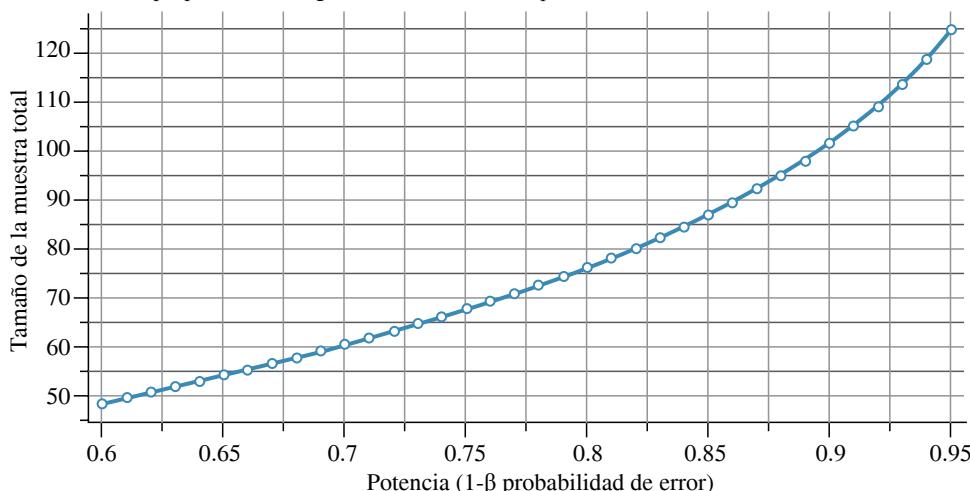


Figura 2.

Tamaño de la muestra total como una función de la potencia ( $1-\beta$  probabilidad de error) con efecto del tamaño del efecto 0.65 y probabilidad de error  $\alpha$  0.05.

**Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión para estudio prospectivo de cirugía mínimamente invasiva frente a la cirugía estándar de corrección de *hallux valgus*.**

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Edad &gt; 18 años</li> <li>2. Mínimo a moderado dolor en <i>hallux valgus</i> el cual no responde a medidas no quirúrgicas</li> <li>3. Ángulo de <i>hallux valgus</i> mayor de lo normal (&lt; 15°) y menor que 39°, y ángulo intermetatarsal menor que 18°</li> <li>4. De acuerdo con aleatorización para cualquiera de los procedimientos quirúrgicos</li> <li>5. Capaz de entender el consentimiento informado</li> <li>6. Capaz de entender y completar el formulario del estudio</li> <li>7. Mujer sin evidencia documentada de embarazo actual</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cirugía previa de <i>hallux valgus</i> en pie evaluado</li> <li>2. Artritis sintomática metatarso falángica (<i>hallux rigidus</i>)</li> <li>3. Patología inflamatoria sistémica o infección en el hallux o tejidos blandos cercanos</li> <li>4. Diabetes, neuropatía o artropatía de Charcot</li> <li>5. Insuficiencia vascular significativa</li> <li>6. Cualquier factor no aceptable que incremente el riesgo de complicaciones quirúrgicas</li> </ol>

clutamiento que incluía la impresión de volantes y folletos, así como la colocación de anuncios en los periódicos. Los fondos fueron agotados después de cinco meses del reclutamiento, por lo que tuvieron que ser gestionados fondos adicionales. Los costos relacionados con la cirugía fueron cubiertos por el seguro del paciente. No hubo pago del paciente ni del seguro para la realización del estudio.

## Resultados

El reclutamiento se inició en Septiembre de 2012, y los resultados de los primeros 14 meses fueron evaluados para esta revisión. Hasta el 1 de Noviembre de 2013 se evaluó un total de 94 pacientes (131 pies). Una media de 9,4 pacientes fueron evaluados cada mes (rango, 0-41). De los 94 pacientes evaluados, 40 pacientes (54 pies) fueron elegibles, y 54 pacientes (77 pies) fueron excluidos por varias razones, incluyendo la presencia de artrosis dolorosa de la articulación, ausencia de dolor, deformidad severa y otras razones (*Figura 5*).



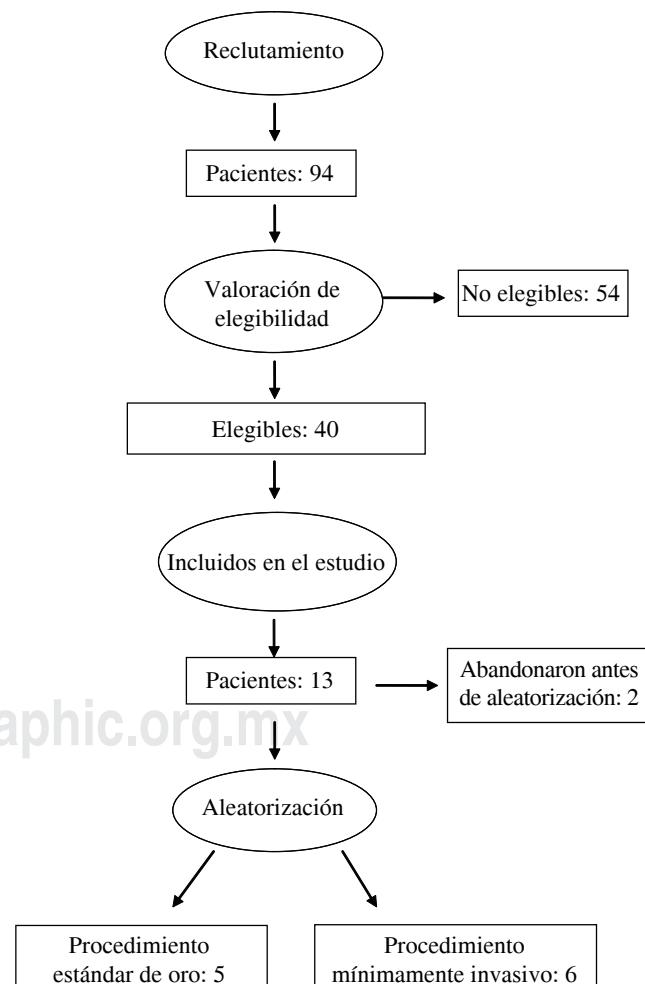
**Figura 3.** Radiografías preoperatorio y postoperatorio proyección antero posterior con carga de peso. «Procedimiento estándar».



**Figura 4.** Radiografías preoperatorio y postoperatorio proyección antero posterior con carga de peso. Procedimiento «mínimamente invasivo».

De los 40 pacientes (54 pies) que fueron elegibles para el estudio, trece pacientes (13 pies) se incluyeron para el proceso de aleatorización, de los cuales 11 completaron el proceso y fueron sometidos a uno de los dos procedimientos según protocolo; de éstos, 6 recibieron el procedimiento convencional y 5 el procedimiento mínimamente invasivo. Los dos restantes rehusaron al proceso de aleatorización el día de la cirugía con el fin de obtener el procedimiento mínimamente invasivo. Los restantes 27 pacientes (41 pies) que cumplían criterios de elegibilidad optaron por no participar en el estudio. De estos 27 pacientes, 7 se sometieron a cirugía mínimamente invasiva fuera del estudio y refirieron no querer someterse al proceso de aleatorización como la razón para dejar su participación en el estudio. En los restantes 22 pacientes elegibles (35 pies) no hubo más contacto con ellos después de completar la evaluación de elegibilidad. Según los resultados, el número necesario de reclutamiento (NNR) por cada paciente incluido en el estudio es de 8.5.

El número de pacientes que se presentaron para reclutamiento fue mayor durante los meses en que se publicaron en el periódico anuncios sobre el estudio (*Figura 6*).



**Figura 5.** Diagrama de flujo del estudio.

## Discusión

Una proporción significativa de los ensayos aleatorizados controlados tiene dificultades con el reclutamiento. Menos de un tercio de los ensayos reclutan el número de pacientes previstos, y más de la mitad están obligados a extender el tiempo de reclutamiento o de aumentar el número de centros de reclutamiento para alcanzar los objetivos del estudio. Como consecuencia, muchos ensayos se cierran prematuramente o son abandonados. La falta de reclutamiento tiene un impacto negativo sobre los investigadores, los pacientes y la calidad de la atención.<sup>14,15</sup>

Nuestro análisis de poder mostró que necesitamos incluir a 100 pacientes para conseguir 90% de potencia estadística. Se alcanzó sólo 13% de este objetivo en los primeros 14 meses. El NNR fue de 8.5. Hay muy pocos datos disponibles sobre el NNR. Dos publicaciones de EQAC en ortopedia reportaron cifras de 5.5 y 11.9, que son comparables con nuestra experiencia.<sup>16,17</sup>

Tomando como referencia este dato, sería necesario reclutar aproximadamente 850 sujetos para alcanzar nuestro objetivo de 100 pacientes. Sobre la base de los datos hasta el momento, parece que el estudio no logrará los objetivos específicos de inclusión.

Los problemas de reclutamiento pueden estar relacionados con la planificación de la investigación, con los pacientes o con los investigadores. Los problemas relacionados con la investigación incluyen la planificación y alcance inadecuado del reclutamiento, la falta de un número adecuado de pacientes en el área de captación del estudio, e inadecuado presupuesto para reclutamiento.<sup>18</sup> En el presente estudio se llevó a cabo un plan de reclu-

tamiento y difusión integral, incluyendo anuncios en la prensa, publicaciones en Internet tanto gratuitos como pagados, publicaciones en espacios de anuncios sobre investigación en universidades, anuncios en boletines institucionales, folletos colocados en la institución de estudio, y cartas a los médicos remitentes potenciales.

La falta de un número adecuado de pacientes en el área de captación no pareció afectar el reclutamiento en el presente estudio. Basado en el número de pacientes reclutados y elegibles, pero que optaron por no inscribirse, había un número suficiente de pacientes elegibles en el área de captación de prueba. Los anuncios en los periódicos parecen tener un impacto positivo en el número de pacientes que se presentan para su inclusión en el ensayo. Nuestro presupuesto limitado tuvo un impacto negativo en el reclutamiento de pacientes. Con recursos adicionales probablemente se habría incrementado el reclutamiento de pacientes.

Los aspectos relacionados con el paciente que pueden afectar el reclutamiento para los ensayos aleatorizados incluyen la carga del estudio sobre el paciente, la falta de deseo de permitir la asignación aleatoria a una intervención mayor, la falta de capacidad de *cross-over* (acceder a otra intervención si la intervención aleatorizada resulta insatisfactoria), la falta de equilibrio percibido entre los procedimientos y la falta de incentivo para participar (sin pago o percepción de beneficio personal).<sup>8,19,20</sup> El presente estudio impone una carga mínima y sin costo alguno para los participantes. Las únicas intervenciones del estudio fueron un cuestionario de 10 minutos para ser completado tres veces en 12 meses, y dos proyecciones radiográficas del pie. No hubo costos para el paciente o aseguradora relacionados con el estudio.

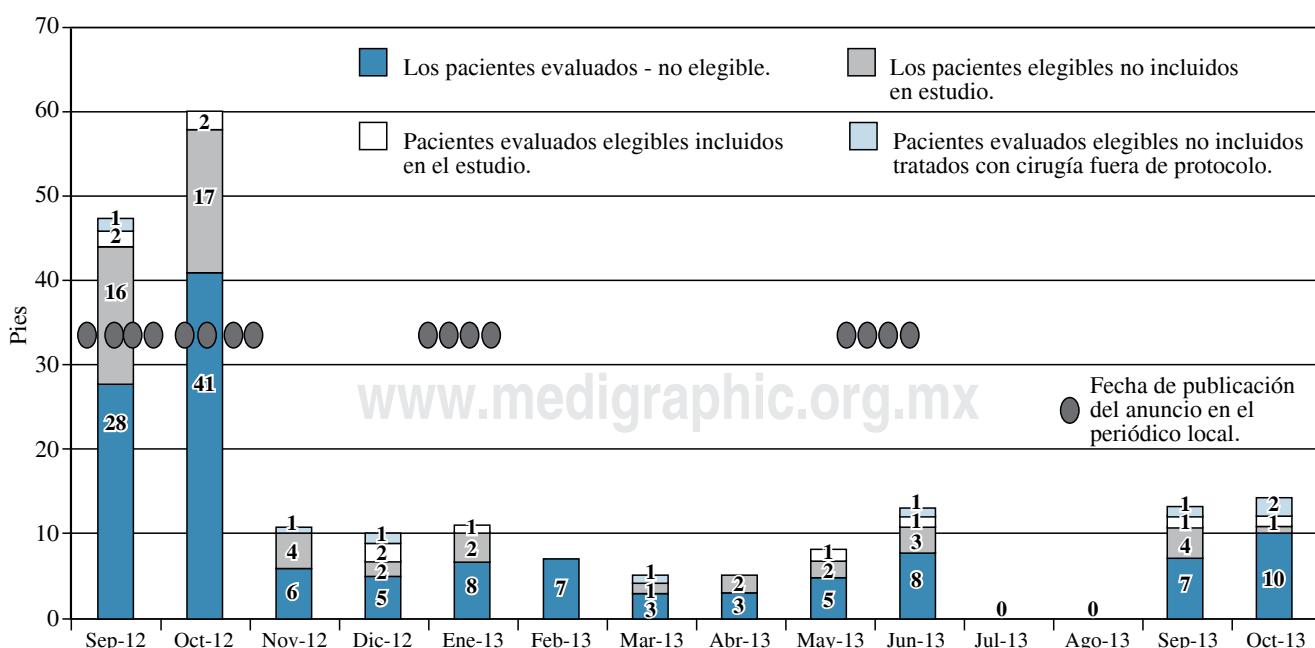


Figura 6. Número de pacientes evaluados en función del tiempo.

Sin embargo, los pacientes en este estudio tenían preocupaciones importantes acerca de la asignación aleatoria que consideramos impactó negativamente en la inclusión. Debido a la naturaleza de la cirugía de *hallux valgus*, no había ninguna posibilidad de cruzar a la cirugía alternativa si la cirugía de aleatorización no tenía éxito. Los pacientes estaban irreversiblemente comprometidos con el procedimiento aleatorio y esto, sin duda, dio lugar a la preocupación y la incertidumbre. Además, los pacientes no percibieron que había equilibrio entre los dos tratamientos que se ofrecían. Para los pacientes, equilibrio implica que ambas intervenciones tienen la misma probabilidad de dar el resultado que desean. Para los investigadores, equilibrio significa que hay incertidumbre legítima sobre la superioridad de una de las dos intervenciones en la literatura médica publicada y entre los expertos en el campo, lo que se conoce como indeterminación o equilibrio clínico.<sup>21</sup> En el presente ensayo, el personal del estudio caracteriza las dos cirugías como igualmente probable de que resulten exitosas. Los pacientes fueron informados de que ambas cirugías han demostrado ser seguras y eficaces, y que no se sabía cuál podría ser superior. A pesar de esta información, los pacientes expresaron una fuerte preferencia por el tratamiento mínimamente invasivo, algunos prefirieron no incluirse a fin de poder seleccionar dicho tratamiento. Las palabras «mínimamente invasivos» en el nombre de uno de los dos procedimientos pudieron haber tenido un efecto importante en la percepción del valor de las dos cirugías para el paciente, como se ha demostrado en estudios recientes.<sup>22</sup> En algunos estudios se ha observado que los incentivos financieros mejoran el reclutamiento de los pacientes para los ensayos aleatorizados, a pesar de las preocupaciones éticas ya que estos pagos pueden constituir una forma de coerción.<sup>23,24</sup> No se ofrecieron incentivos financieros y es probable que esto haya afectado negativamente el reclutamiento.

Cuestiones relacionadas con el investigador que pueden afectar negativamente el reclutamiento incluyen la falta de equilibrio clínico, las preocupaciones éticas, la falta de incentivo personal y la falta de motivación.<sup>21,25,26</sup>

La investigación ha demostrado que el reclutamiento en los ensayos aleatorizados controlados es una tarea compleja y difícil. En algunos casos, se realiza un estudio de viabilidad o estudio piloto para examinar directamente los números de pacientes elegibles que dan su consentimiento a la aleatorización.<sup>27</sup>

## Conclusión

Una de las razones más frecuentes para la falta de éxito en EQAC es el hecho de no reclutar a un número adecuado de pacientes. Se presentan los resultados de 14 meses de reclutamiento para un EQAC que compara dos procedimientos quirúrgicos para el tratamiento del *hallux valgus* doloroso.

En los primeros 14 meses de reclutamiento, 94 pacientes fueron evaluados para la elegibilidad, de los cuales 40 fue-

ron elegibles. De éstos, sólo 13 participaron en el ensayo, y en última instancia, sólo 11 fueron aleatorizados y tratados de acuerdo con el protocolo del estudio. El ensayo alcanzó 13% de su objetivo máximo de meta. La cantidad necesaria de sujetos a reclutar para nuestro ensayo fue de 8.5 por cada paciente incluido en el estudio que es similar a otros informes. Sería necesario reclutar aproximadamente 850 pacientes para llegar a nuestra meta de inclusión deseada de 100 pacientes. Los investigadores que planean realizar un EQAC de intervenciones quirúrgicas ortopédicas deben anticipar un número necesario de reclutamiento en este rango y planificar con base en esto.

A pesar de ser informados de que no había consenso clínico entre las dos intervenciones, los pacientes optaron por no participar en el estudio o abandonaron el ensayo antes del tratamiento debido a que no percibieron que las dos intervenciones tenían los mismos efectos deseables. Creemos que éste es un factor importante que causó una proporción menor de lo previsto de los pacientes elegibles para participar en el estudio.

En nuestro estudio, un programa de publicidad en múltiples espacios y alcances no fue suficiente. Recursos adicionales para anuncios en los periódicos y el uso de incentivos financieros probablemente habrían mejorado el número de pacientes incluidos mediante el aumento del número de pacientes reclutados para la investigación. Sobre la base de nuestros datos, los investigadores que inician un EQAC en ortopedia deben estar preparados para dedicar importantes recursos al reclutamiento de pacientes con el fin de alcanzar sus metas propuestas.

## Bibliografía

1. Coughlin MJ, Thompson FM: The high Price of high-fashion foot-wear. *Instr Course Lect.* 1995; 44: 371-7.
2. Klosok JK, Pring DJ, Jessop JH, Maffulli N: Chevron or Wilson metatarsal osteotomy for hallux valgus a prospective randomized trial. *J Bone Joint Surg Br.* 1993; 75 (5): 825-9.
3. Ponnapula P, Wittcock R. Application of an interosseous suture and button device for hallux valgus correction: a review of outcomes in a small series. *J Foot Ankle Surg.* 2010; 49(2): 159.e21-6.
4. Bauer T, de Lavigne C, De Prado M, Isham S, Laffenétre O: Percutaneous *hallux valgus* surgery: a prospective multicenter study of 189 cases. *Orthop Clin North Am.* 2009; 40(4): 505-14.
5. Magnan B, Samaila E, Viola G, Bartolazzi P: Minimally invasive retrotarcal osteotomy of the first metatarsal in *hallux valgus* deformity. *Oper Orthop Traumatol.* 2008; 20(1): 89-96.
6. Fernández de Retana P, Ortega JP, Poggio D, Botello J: Scarf and Akin osteotomy in comparision with SERI technique in the treatment of *hallux valgus*. Presented at the American Orthopaedic foot and ankle society. 23 Annual Summer Meeting. Toronto. 2007; 13-15.
7. Wente MN, Seiler CM, Uhl W, Büchler MW: Perspective of evidence-based surgery. *Dig Surg.* 2003; 20: 263-269.
8. Abraham NS, Young JM, Solomon MJ: A systematic review of reasons for nonentry of eligible patients into surgical randomized controlled trials. *Surgery.* 2006; 139(4): 469-483. Doi: 10.1016/j.surg.2005.08.014
9. Campbell MK, Snowdon C, Francis D, Elbourne D, McDonald AM, Knight R, et al: Recruitment to randomised trials: strategies for trial

- enrollment and participation study. The STEPS study. *Health Technol Assess.* 2007; 11(48): iii, ix-105.
10. Bösch P, Wanke S, Legenstein R: *Hallux valgus* correction by the method of Bösch: a new technique with a seven-to-ten-year follow-up. *Foot Ankle Clin.* 2000; 5(3): 485-98, v-vi.
  11. Giannini S, Faldini C, Nanni M, Di Martino A, Luciani D, Vannini F: A minimally invasive technique for surgical treatment of *hallux valgus*: simple, effective, rapid, inexpensive (SERI). *Int Orthop.* 2013; 37(9): 1805-13. doi: 10.1007/s00264-013-1980-8. Epub 2013 Jul 3.
  12. Giannini S, Ceccarelli F, Bevoni R, Vannini F: *Hallux valgus* surgery: the minimally invasive bunion correction (SERI). *Techniques in Foot & Ankle Surgery.* 2003; 2(1): 11-20. doi: 10.1097/00132587-200303000-00003.
  13. Austin DW, Leventen EO: A new osteotomy for *hallux valgus*: a horizontally directed "v" displacement osteotomy of the metatarsal head for *hallux valgus* and *primus varus*. In: Symposium: the great toe. *Clin Orthop Relat Res.* 1981; 157: 25-30.
  14. Tognoni G, Alli C, Avanzini F, Bettelli G, Colombo F, Corso R, et al: Randomized clinical trials in general practice: lessons from a failure. *BMJ.* 1991; 303: 969-71.
  15. Treweek S, Lockhart P, Pitkethly M, et al: Methods to improve recruitment to randomized controlled trials: Cochrane systematic review and metaanalysis. *BMJ Open.* 2013; 3: e002360. doi:10.1136/bmjoen-2012-002360
  16. Frobell RB, Lohmander LS, Roos EM: The challenge of recruiting patients with anterior cruciate ligament injury of the knee into a randomized clinical trial comparing surgical and non-surgical treatment. *Contemp Clin Trials.* 2007; 28(3): 295-302.
  17. Hare KB, Lohmander LS, Roos EM: The challenge of recruiting patients into a placebo-controlled surgical trial. *Trials.* 2014; 15: 167. doi: 10.1186/1745-6215-15-167
  18. Csima C, Swionkowski MF: Large clinical trials in musculoskeletal trauma: are they possible? Lessons learned from the international study of the use of rhBMP-2 in open tibial fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87(1): 218-22.
  19. Fung EK, Loré JM Jr: Randomized controlled trials for evaluating surgical questions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 128(6): 631-4. doi:10.1001/archotol.128.6.631.
  20. Mostafa A, N'Dow J, Abdel-Fattah M: Factors influencing women's decision to participate or not in a surgical randomized controlled trial for surgical treatment of female stress urinary incontinence. *Biomed Res Int.* 2013; 8 doi:10.1155/2013/139813
  21. Freedman B: Equipoise and the ethics of clinical research [abstract]. *N Engl J Med.* 1987; 317(3): 141-5. doi: 10.1056/NEJM198707163170304
  22. Dixon PR, Grant RC, Urbach DR: The impact of marketing language on patient preference for robot-assisted surgery. *Surg Innov.* 2015; 22(1): 15-9. doi: 10.1177/1553350614537562
  23. Wilfond BS: Recruitment for clinical research: ensuring the rights and welfare of participants while encouraging research enrollment [located on web][accessed: January 01 2014] Disponible en: [https://www.iths.org/sites/www.iths.org/files/eventmedia/ITHSEthicsinRecruitmentWilfond\\_0.pdf](https://www.iths.org/sites/www.iths.org/files/eventmedia/ITHSEthicsinRecruitmentWilfond_0.pdf)
  24. Draper H, Wilson S, Flanagan S, Ives J: Offering payments, reimbursement and incentives to patients and family doctors to encourage participation in research. *Family Practice.* 2009; 26(3): 231-8. doi: 10.1093/fampra/cmp011.
  25. Donovan JL, de Salis I, Toerien M, Paramasivan S, Hamdy FC, Blazeby JM: The intellectual challenges and emotional consequences of equipoise contributed to the fragility of recruitment in six randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 2014; 67(8): 912-20. doi:10.1016/j.jclinepi.2014.03.010
  26. Donovan JL, Paramasivan S, de Salis I, Toerien M: Clear obstacles and hidden challenges: understanding recruiter perspectives in six pragmatic randomised controlled trials. *Trials.* 2014; 15: 5. doi:10.1186/1745-6215-15-5
  27. Avery KN, Metcalfe C, Berrisford R, Barham CP, Donovan JL, Elliott J, et al: The feasibility of a randomised controlled trial of minimally invasive and open surgery for oesophageal cancer - the ROMIO (randomized oesophagectomy: minimally invasive or open) study: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2014; 15(1): 200. doi:10.1186/1745-6215-15-200